

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

ГАЛАМБА АНДРІАНА АНТОНІВНА

УДК 616.248:616-056.257:615.835.:551.584.65+615.275+613.24

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА
ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ,
ОПТИМІЗАЦІЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Товт-Коршинська Маріанна Іванівна,
ДВНЗ «Ужгородський національний
університет» МОН України,
завідувач кафедри пульмонології,
фтизіатрії та фізіотерапії
факультету післядипломної освіти
та доуніверситетської підготовки

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Дутка Роман Ярославович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1

доктор медичних наук, професор
Чернюк Наталія Володимирівна,
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет» МОЗ України,
професор кафедри внутрішньої медицини №1,
клінічної імунології та алергології
імені академіка НАМН України Є.М. Нейка

Захист відбудеться 4 лютого 2016 р. о 10 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий 30 грудня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед хронічних захворювань органів дихання, що значною мірою впливають на якість життя (ЯЖ) та психосоціальний статус пацієнта, є бронхіальна астма (БА) (Перцева Т.А., 2002, Немеров Е.В., 2011, Ткаченко О.Я., 2013, Процюк Т.Л., 2013, Храмцова В.В., 2014). БА є поліетіологічним захворюванням, в розвитку якого приймають участь як запальні та алергічні, так і психологічні фактори (Яшина Л.А., 2010, Ninabahen D., 2011). Поширеність БА в різних країнах світу коливається від 1 до 18% (Дробик О.С., 2013, Campo P., 2013). Не дивлячись на сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні БА, стримати її прогресування поки що не вдається (Halдар P., 2008). На сьогоднішній день астма медикаментозно контролюється повністю лише у 5 % хворих (Белоглазов В.А., 2013). Однією з причин резистентності до лікування БА є наявність супутнього ожиріння (ОЖ). За даними різних авторів, у 15-27 % випадків астма поєднується з ОЖ (Перцева Т.А., 2011, Ziora D., 2012, Величко В.І., 2013). У керівництві Global Initiative for Asthma 2015 (GINA) ОЖ включено в список факторів ризику розвитку БА, а зниження надлишкової маси тіла є ефективним щодо зменшення симптоматики, покращення функції легень і стану здоров'я при астмі (Яшина Л.А., 2011). Обтяжуючий клінічний і патогенетичний вплив БА та ОЖ призводить до погіршення перебігу захворювань, резистентності до протизапальної терапії та зниження адаптаційних можливостей організму (Победенная Г.П., 2014). У цьому аспекті доцільним є поглиблене вивчення патогенетичних ланок вказаного коморбідного стану, зокрема однієї з важливих адаптаційних реакцій організму – запалення (Sood A., 2010), оскільки астма та ОЖ формують в організмі стійкий запальний процес. При астмі він локалізований переважно в системі дихальних шляхів, а при ОЖ – більш генералізований, впливає на багато органів та систем і теж супроводжується змінами в імунній відповіді (Пасієшвілі Т.М., 2012, Бурбела Е.І., 2013).

Запалення є універсальною захисною реакцією, тісно пов'язаною з розвитком неспецифічного адаптаційного синдрому (стресу). Важливо враховувати психологічну складову цієї реакції (Радченко О.М., 2011). Тривале перебування в умовах стресу відображається на психосоматичному стані пацієнта і призводить до підвищення тривожності (Коваленко І.В., 2009). З'ясовано, що при наявності високого рівня психоемоційного напруження (стрес, депресія, негативні емоції) відбувається зниження показників адаптивного імунітету за участю Т- і В-лімфоцитів (Жетписбаева Х.С., 2008; Slavich G.M., 2014), підвищується інфікованість внутрішньоклітинними мікроорганізмами (герпес- та цитомегаловірусами, хламідіями, мікоплазмами), збільшується концентрація маркерів запального процесу – С-реактивного білка (СРБ), γ -інтерферону (γ -ІФН), інтерлейкінів-1- β , 6 (ІЛ), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) (Чеботарьов Є.В., 2009, Шаврин А.П., 2010). У свою чергу, запальний процес відіграє важливу роль в патогенезі депресії і здатний спровокувати і підтримувати її. Хронічний стрес супроводжується метаболічними розладами, які на фоні незбалансованого та надмірного харчування можуть бути причиною ОЖ, що, в свою чергу, підтримує запальний процес (Rustad J.K., 2011, Залесский В.Н., 2012). В Україні, на жаль,

особливості психоемоційного стану пацієнтів з астмою та ОЖ при виборі тактики лікування, як правило, не враховуються.

БА нерідко супроводжується активацією опортуністичних персистуючих інфекцій, зокрема герпес- та цитомегаловірусної, що поглиблює зміни в імунній системі та погіршує перебіг основного захворювання (Нікольський І.С., 2005, Чернишова О.Е., 2015). Інфікованість цими вірусами зростає також при психоемоційному напруженні (Чеботарьов Є.В., 2009, Шаврин А.П., 2010).

Для комплексної оцінки впливу БА і ОЖ на фізичний і психологічний стан хворих необхідно враховувати їх ЯЖ. Визначення ЯЖ – це вірогідний спосіб оцінки реакції пацієнтів на лікувально-профілактичні заходи та ефективність лікування (Pereira E.D., 2011). При психоемоційному дискомфорті людина не відчуває себе здоровою і повноцінною, навіть при нормалізації клініко-лабораторних та функціональних показників (Черешнюк Л.В., 2010).

У доступних джерелах літератури ми не виявили особливостей гуморального імунітету та цитокінового профілю при БА у поєднанні з ОЖ, а також даних про ЯЖ та психоемоційне реагування, зокрема щодо показників тривожності та депресивних проявів, як компонентів адаптаційних реакцій.

Таким чином, вивчення особливостей клініко-лабораторних і функціональних змін, а також психоемоційного статусу, ЯЖ і показників імунітету за умов поєднання БА та ОЖ є актуальним і вимагає подальшого дослідження та розробки нових підходів до корекції виявлених розладів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Вивчення психосоматичних і клініко-патогенетичних основ та механізмів патологічних та компенсаторних реакцій при пульмонологічній патології, поєднаній із захворюваннями інших систем, серед населення Закарпаття» (номер державної реєстрації 0110U005815) та «Статеві особливості клініко-патогенетичних механізмів при пульмонологічній патології в поєднанні із захворюваннями інших систем серед населення Закарпаття» (номер державної реєстрації 0115U001751). Дисертант є безпосереднім виконавцем фрагменту роботи.

Тема дисертації затверджена Експертною проблемною комісією «Терапія» МОЗ та НАМН України 16.06.2014 р. (протокол №34).

Мета дослідження: встановити особливості клініко-функціональних, імунологічних і психологічних показників та якість життя у пацієнтів з бронхіальною астмою, поєднаною з ожирінням, та оптимізувати реабілітаційні методи лікування, залежно від маси тіла.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу, зміни лабораторно-функціональних показників у хворих на БА залежно від маси тіла.
2. Встановити стан цитокінового профілю, рівень загальних сироваткових та противірусних імуноглобулінів у пацієнтів з БА при різних індексах маси тіла.

3. Дослідити особливості якості життя та психоемоційного реагування (показники тривожності та депресивних проявів) в осіб, хворих на БА, залежно від маси тіла.

4. Визначити вплив спелеотерапії на клініко-лабораторні, інструментальні, психологічні показники, якість життя пацієнтів з БА залежно від маси тіла.

5. Оцінити вплив зниження маси тіла на перебіг БА при її поєднанні з ожирінням на тлі спелеотерапії та (або) застосування імуномодулятора.

Об'єкт дослідження: БА середньої тяжкості в осіб з різним індексом маси тіла.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, показники функції зовнішнього дихання, цитокінового профілю, сироваткових імуноглобулінів, якості життя, психоемоційного реагування, ефективність реабілітаційних заходів у хворих на БА залежно від маси тіла.

Методи дослідження: клінічні (скарги, анамнез захворювання, дані об'єктивного обстеження), лабораторні (загальний аналіз крові, сечі, біохімічні показники), імуноферментні (ІЛ-1- β , -4, -6, -10, γ -ІФН, ФНП- α , розчинний рецептор ФНП- α p-55 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1), загальні сироваткові імуноглобуліни (Ig) М, G, А, Е та антитіла до цитомегало- та герпесвірусів 1, 2 типів), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітини, електрокардіографія (ЕКГ), комп'ютерна спірографія), анкетно-опитувальні (респіраторний опитувальник клініки св. Георгія, тести Спілбергера-Ханіна, Бека, Дженкінса), статистичні (параметричні та непараметричні).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше виявлено особливості перебігу БА у пацієнтів на тлі ожиріння, що проявляються тяжчим перебігом захворювання та істотно більшим показником астма-рахунку, зниженим рівнем контролю астми, частішими загостреннями і госпіталізаціями, а також більшою кількістю гострих респіраторних захворювань (ГРЗ).

Вперше встановлено, що наявність супутнього ожиріння при БА проявляється вищими показниками запального процесу (швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка, прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α , розчинного рецептора ФНП- α p-55), порушенням гуморальної ланки імунітету за рахунок збільшення концентрації сироваткових імуноглобулінів М, G, Е та антитіл до герпес- та цитомегаловірусної інфекцій.

Виявлено, що хворі на БА у поєднанні з ожирінням мають схильність до депресивних проявів та нижчу ЯЖ за шкалами «Фізична активність», «Психологічний вплив» та підсумкової оцінки ЯЖ.

Вперше встановлено позитивний вплив спелеотерапії, імуномодулятора інозину пранобексу та зниження маси тіла на перебіг БА, стан імунної системи, психоемоційної сфери, ЯЖ у хворих з різною масою тіла. Доведено, що застосування спелеотерапії в пацієнтів з ОЖ більш ефективно при зниженні маси тіла та у поєднанні з імуномодулятором, що супроводжується вираженим протизапальним ефектом (за рахунок зниження прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α) і покращенням контролю за БА та показниками ЯЖ.

Практичне значення отриманих результатів. Для підвищення ефективності лікування і реабілітації хворих на БА необхідно враховувати масу тіла пацієнтів,

оскільки доведено, що за наявності ОЖ спостерігаються тяжчий перебіг основного захворювання, гірші показники астма-рахунку та рівень контролю за перебігом захворювання; погіршується функція зовнішнього дихання, прогресує запальний процес та знижується ЯЖ і значніше порушується психоемоційний стан пацієнтів.

Отримані результати вказують на доцільність застосування у хворих на БА з ОЖ під час проходження реабілітаційного лікування сольової аерозольтерапії та імуномодуляторів у поєднанні зі зниженням маси тіла, що сприяє покращенню перебігу БА, протизапальному ефекту, зменшенню захворюваності на ГРЗ, частоти загострень та госпіталізацій упродовж року.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу лікарів терапевтичних та пульмонологічних відділень Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака, Ужгородської центральної міської клінічної лікарні, дорослого відділення Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Ужгород, а також включені в лекційний курс кафедр факультетської терапії, пропедевтики внутрішніх хвороб з курсом валеології; мікробіології, вірусології, імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету, кафедри пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проведено науково-патентний пошук та аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми. Самостійно здійснено підбір пацієнтів, обрано методики дослідження, сформовано групи хворих на БА, проведено їх клінічне обстеження, анкетування, динамічне спостереження з метою виявлення особливостей клінічного перебігу, змін в імунній системі, ЯЖ, психоемоційному стані та ефективності проведеного лікування. Дисертантом проаналізовано результати обстежень, проведено статистичну обробку отриманих даних, написано та оформлено дисертаційну роботу. Разом із науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження, підготовлено до друку наукові праці та виступи на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького складу факультету післядипломної освіти Ужгородського національного університету (м. Ужгород, 2009, 2010, 2012-2015); XII з'їзді товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Ужгород, 2009); VII Національному конгресі «Людина та ліки – Україна – 2014» (Київ, 2014).

Апробація дисертації була проведена на розширеному засіданні кафедр пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії; терапії та сімейної медицини; громадського здоров'я факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол № 12 від 16 червня 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях України, 1 стаття в закордонному періодичному виданні, 3 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій та конгресів, у тому числі з міжнародною участю.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 193 сторінках друкованого тексту, з яких 147 сторінок займає основний текст, і включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 4 розділи з викладом результатів власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел (299 найменувань, з яких 217 кирилицею і 82 латиницею), додатки (акти впроваджень). Дисертація ілюстрована 14 рисунками та 43 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Робота виконана на кафедрі пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Набір матеріалу та дослідження проводились на базі терапевтичного відділення обласної алергологічної лікарні (сmt Солотвино) та пульмонологічного відділення Ужгородської центральної міської клінічної лікарні з 2008 по 2011 рік.

З метою реалізації поставлених завдань було обстежено 176 хворих на БА середнього ступеня тяжкості у фазі загострення (33 особи) та ремісії (143 особи). Контрольну групу склало 30 практично здорових осіб (середній вік $(45,43 \pm 2,00)$ роки, 37 % чоловіків і 63 % жінок), які статистично значимо не відрізнялися за віком і статтю. Вік хворих, які приймали участь у дослідженні, коливався від 19 до 65 років, середній вік становив $(45,19 \pm 0,90)$ років. Частка чоловіків й жінок склала 54 (30,68 %) та 122 (69,32 %) особи, відповідно. Середня тривалість захворювання становила $(12,55 \pm 0,85)$ років.

Верифікацію діагнозів здійснювали за допомогою клінічних, лабораторних та функціональних методів дослідження згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України №128 від 19.03.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» та № 868 від 08.10.2013 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма». Також враховувалися рекомендації Global Initiative for Asthma (2009 р.) з переглядами 2012-2015 рр.

Критеріями включення у дослідження були наявність клінічних симптомів БА, інструментальне підтвердження бронхообструктивного синдрому з добовою варіабельністю та позитивним тестом з бронхолітиком; вік від 18 до 65 років; БА середнього ступеня тяжкості в фазі загострення та ремісії; особи з індексом маси тіла (ІМТ) більше 18 кг/м^2 .

Критерії виключення з дослідження: непідписання інформованої згоди на участь у дослідженні, легка та тяжка БА, підтвержені органічні хвороби травної і серцево-судинної систем, наявність супутнього метаболічного синдрому, період вагітності та лактації, пацієнти з важкими декомпенсованими хворобами внутрішніх органів, пухлинні процеси, психічні хвороби.

Клінічний перебіг захворювання оцінювали з урахуванням скарг, анамнезу захворювання і життя, даних об'єктивного обстеження та інструментального дослідження, в тому числі рентгенологічного обстеження органів грудної клітини,

ЕКГ, спірографії. Клінічні симптоми БА визначалися астма-рахунком (АР), а контроль за перебігом хвороби – астма-контроль тестом (АКТ). Антропометричні дослідження включали визначення маси тіла (медичними вагами), росту (ростоміром). Індекс маси тіла розраховували за формулою Кетле: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. ІМТ 18-24 кг/м^2 розцінювали як нормальну масу тіла, 25-29 кг/м^2 – як надлишкову масу тіла (НМТ, передожиріння), вище 30 кг/м^2 – як ожиріння. При ІМТ 30-34 кг/м^2 діагностували I ступінь ОЖ, 35-39 кг/м^2 – II ступінь ОЖ, більше 40 кг/м^2 – III ступінь ОЖ. Тип розподілу жирової тканини визначали шляхом вимірювання обводу талії (ОТ) в положенні стоячи на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки і гребенем клубової кістки по середній пахвовій лінії та обводу стегон (ОС) на рівні великого вертлюга. Абдомінальний тип ожиріння визначали при ОТ у чоловіків ≥ 94 см, у жінок ≥ 80 см. Відношення ОТ до ОС (індекс ОТ/ОС) використовували як додатковий критерій, що характеризує тип розподілу жирової тканини. Абдомінальний тип ожиріння реєстрували при індексі ОТ/ОС у чоловіків $> 0,9$, у жінок $> 0,85$.

Загальноклінічні дослідження включали загальні аналізи крові, сечі, мокротиння, біохімічний аналіз крові, визначення загального холестерину, бета-ліпопротеїдів, С-реактивного білка, коагулограму, рівень глюкози крові натще, аналіз калу на яйця гельмінтів. Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали шляхом аналізу кривої потік-об'єм на апараті «Пульмовент» з визначенням рівня бронхіальної обструкції. Аналізували наступні показники ФЗД: форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШ_{вид}), максимальну об'ємну швидкість видиху у точках 25 %, 50 %, 75 % (МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅). Для визначення зворотності бронхіальної обструкції проводилась проба з бронхолітиком, яка вважалась позитивною за умов збільшення ОФВ₁, більш як на 12%.

Для вивчення психоемоційного стану та ЯЖ пацієнтів використовували респіраторний опитувальник клініки Святого Георгія («Sent George Respiratory Questionnaire») (SGRQ), тести для визначення особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна, тести Бека для визначення тяжкості депресії та тест Дженкінса для визначення поведінки типу А.

Визначали величини загальних сироваткових імуноглобулінів IgM, G, A, E і показники інтерлейкінів (ІЛ-1- β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10), γ -ІФН, ФНП- α , розчинного рецептора ФНП- α p-55, периферичної крові з допомогою тест-системи фірми ЗАО «Вектор-Бест» (Росія) методом твердофазного імуноферментного аналізу. Визначення рівня сироваткових імуноглобулінів (IgG) до вірусів простого герпесу (HSV_{1/2}) 1, 2 типів і цитомегаловірусу (CMV) виконували шляхом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Диагностические системы» (Росія).

Усі обстежені хворі на БА, залежно від індексу маси тіла, були розділені на наступні групи: 57 пацієнтів з нормальною масою тіла (середній вік (43,16 \pm 1,73) роки, 37 % чоловіків і 63 % жінок), 60 – з надлишковою масою тіла (середній вік (45,70 \pm 1,63) роки, 27 % чоловіків і 73 % жінок), 59 – з ожирінням (середній вік (46,64 \pm 1,27) роки, 29 % чоловіків і 71 % жінок). Вони вірогідно не відрізнялися за віком, статтю, тяжкістю перебігу БА та показником ОФВ₁. Залежно від застосованих

методів лікування пацієнти були поділені на підгрупи: 33 пацієнти, які приймали тільки стандартне лікування у фазі загострення; 143 – у фазі ремісії, які отримували сеанси спелеотерапії, у тому числі – сеанси спелеотерапії самостійно (104 особи), а також в поєднанні з імуномодулятором інозином пранобексом (39 пацієнтів). Окремо була виділена група хворих, які добилися зниження маси тіла з допомогою дієтотерапії та лікувальної фізкультури (19 хворих).

Усі пацієнти отримували базисну терапію – інгаляційні глюкокортикостероїди у середніх дозах (беклометазон дипропіонат), комбінований β_2 -агоніст тривалої дії (фенотерол) з М-холіноблокатором (іпратропію бромід), β_2 -агоніст короткої дії за потребою, у тому числі через небулайзер, а також бронхолітики і муколітики. Пацієнтам у фазі ремісії, окрім базисної терапії, було призначено сеанси спелеотерапії, фізіотерапевтичне лікування, лікувальну фізкультуру і стандартний масаж. Курс спелеотерапії включав: підготовчий період – 1-2 дні, основний період – 17-18 днів, з перебуванням у соляних шахтах тривалістю 10 годин. Додатково до реабілітаційного лікування пацієнти, окрім спелеотерапії, отримували інозину пранобекс із розрахунку 50 мг/кг маси тіла на добу, упродовж 14 днів.

Обстеження хворих проводилось до і після лікування. Ефективність лікування хворих оцінювалася з урахуванням динаміки клінічних проявів захворювання (напади задухи, утруднене дихання, задишка при фізичному навантаженні, кашель, сухі хрипи при аускультатії, об'єм бронхолітичної терапії тощо), функціонального стану бронхо-легеневої системи (показники ФЗД) і клініко-лабораторних показників, серологічних даних та якості життя. Через рік після проведеного лікування оцінювалися віддалені результати.

Усі отримані цифрові дані обробляли на комп'ютері за програмою Statistica 6 і Excel XP з попереднім проведенням аналізу відповідності виду розподілу досліджуваної ознаки закону нормального розподілу за критерієм W (Шапіро-Уїлка). Використовували метод Стюдента з обчисленням середніх величин M і стандартної похибки m, довірчий інтервал та його межі t, p, середнє квадратичне відхилення δ , коефіцієнт лінійної кореляції r і багатофакторний аналіз. В усіх тестах показник $p < 0,05$ вважався статистично вірогідним.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно отриманих результатів, у хворих на БА за наявності ожиріння та надмірної маси тіла виявлено певні клінічні, лабораторні, інструментальні та психологічні особливості. Всі хворі у фазі загострення скаржилися на задишку при фізичному навантаженні та кашель, переважно з відходженням харкотиння. У фазі ремісії скарги на задишку при фізичному навантаженні та відходження харкотиння переважали у хворих з ОЖ, у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). Майже у половини пацієнтів з усіх досліджуваних груп були характерні скарги, пов'язані з астено-вегетативними порушеннями.

При аналізі фізикальних показників з'ясовано, що у хворих на БА з ОЖ частіше вислуховувалися сухі хрипи та коробковий перкуторний звук над легеньми, а з нормальною масою – подовжена тривалість видиху.

При порівнянні анамнестичних даних та клініко-функціональних показників виявлено, що у хворих на БА у фазі ремісії кількість загострень, госпіталізацій, ГРЗ протягом року при ОЖ зустрічалася частіше, ніж за наявності нормальної маси тіла:

(3,59±0,39) і (2,38±0,20) рази/рік, (1,77±0,23) і (0,87±0,12) рази/рік, (1,18±0,10) і (0,7±0,10) рази/рік, відповідно, ($p<0,05$), що вказувало на тяжчий перебіг БА у пацієнтів з ОЖ. У хворих з ОЖ у фазі ремісії спостерігався тяжчий клінічний перебіг БА, згідно результатів збільшення астма-рахунку до (8,24±0,54) балу, погіршення контролю захворювання за АКТ до (17,1±0,44) балу, у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою – (5,85±0,52) балу та (18,62±0,41) балу, відповідно, ($p<0,05$), при однакових показниках ОФВ₁. Вказані особливості перебігу БА у фазі загострення ми не спостерігали.

У хворих з ОЖ були виявлені вищі рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску – (132,20±2,27 мм рт. ст. та 86,19±1,37 мм рт. ст., відповідно), у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла – (118,40±1,47) мм рт. ст. та (77,28±1,11) мм рт. ст., відповідно, $p<0,05$. Частота дихання у хворих з ОЖ була більшою у фазі загострення – (24,38±0,65 дих. рухів/хв.), у порівнянні з хворими з нормальною масою та НМТ – (21,90±0,95) дих. рухів/хв. та (22,13±0,44) дих. рухів/хв., відповідно, $p<0,05$.

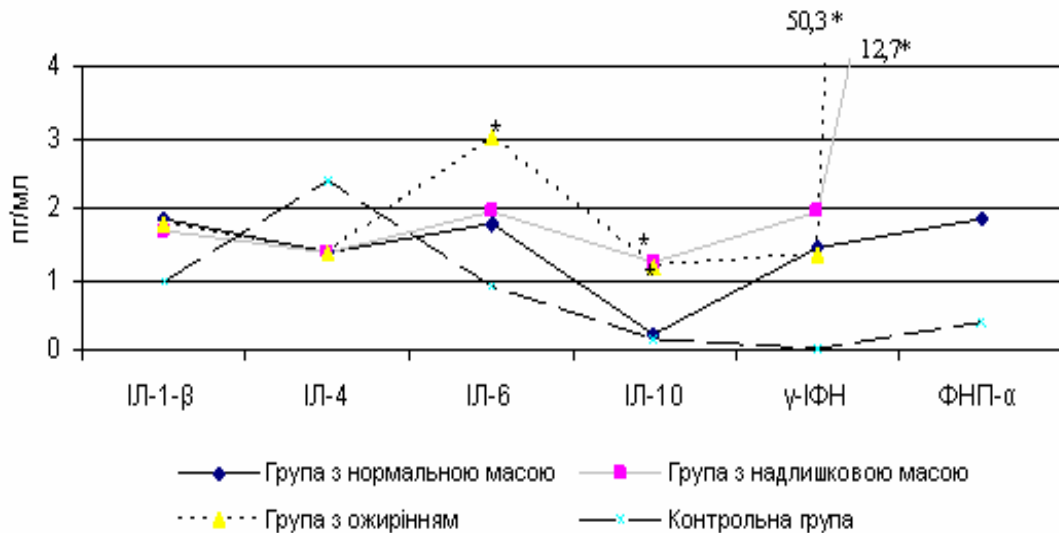
При дослідженні функції зовнішнього дихання виявлено, що при однакових показниках ОФВ₁ та ПОШ_{вид} у хворих з ОЖ спостерігався вірогідно нижчий рівень ФЖЄЛ (ремісія – (57,21±2,34) %, загострення – (48,14±4,91) %), ніж у пацієнтів з нормальною масою – (64,28±2,64) % та (61,14±3,84) %, відповідно, ($p<0,05$), що вказувало на зменшення функціональних резервів дихальної системи при збільшенні ІМТ як при ремісії, так і при загостренні.

При порівнянні показників загального та біохімічного аналізів крові у хворих на БА у фазі ремісії було виявлено, що у пацієнтів з ОЖ спостерігалось вірогідно значніше підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка та рівнів загального холестерину і β -ліпопротеїдів – до (10,18±0,92) мм/год, (2,43±0,29) ум.од, (5,86±0,09) ммоль/л, (88,58±2,67) Од., відповідно, у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла (ШОЕ – (7,44±0,87) мм/год, С-реактивний білок – (1,29±0,18) ум.од, загальний холестерин – (4,52±0,09) ммоль/л, β -ліпопротеїди – (52,39±1,31) Од., $p<0,05$), що вказувало на наявність у них достовірно вищої активності запального процесу та значнішої дисліпідемії.

У пацієнтів з БА усіх груп спостерігали гірші показники як ЯЖ, так і психологічного профілю, у порівнянні з контрольною групою: були достовірно підвищеними особистісна тривожність, рівень депресії та знижена ЯЖ за всіма шкалами. При цьому у фазі ремісії в осіб з ОЖ виявлені вірогідно гірші параметри ЯЖ, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, за шкалами «Фізична активність» – (52,19±2,93) % та (34,11±3,28) %, відповідно ($p<0,001$), «Психологічний вплив» – (44,25±2,95) % та (31,04±2,84) %, відповідно ($p<0,002$) та підсумковою оцінкою ЯЖ – (48,82±2,64) % та (35,35±2,69) %, відповідно ($p<0,001$), при однакових показниках за шкалою «Симптоми захворювання». У фазі ремісії при ОЖ виявлено також тенденцію до вищого рівня тривожності та депресивних проявів, у порівнянні з особами з нормальною масою тіла. Вираженість депресії у пацієнтів на тлі ожиріння корелювала з рівнем запального процесу (ІЛ-10, $r=0,35$, $p<0,05$), показниками ЯЖ, переважно за показниками шкали «Фізична активність» ($r=0,43$, $p<0,05$) і більшою мірою, ніж при нормальній масі тіла, з астма-рахунком ($r=0,47$ та $r=0,4$, відповідно, $p<0,05$) та ступенем контролю астми ($r=-0,49$ та $r=-0,39$, відповідно, $p<0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих з ОЖ на ЯЖ впливала не тільки БА, але і маса тіла, при збільшенні якої спостерігалось зниження ЯЖ. Вказаних змін щодо параметрів ЯЖ ми не спостерігали у фазі загострення, проте при наявності ОЖ виявили вищу тривожність ($p < 0,05$), а у групі пацієнтів з нормальною масою тіла – більш виражені депресивні прояви, ніж у решти пацієнтів ($p < 0,05$).

При порівнянні цитокинового профілю у хворих на БА з контрольною групою пацієнтів встановлено вірогідне порушення більшості досліджуваних показників у всіх групах (рис. 1).



Примітка: * – порівняно з групою хворих на БА з нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Рисунок 1 – Показники цитокинового профілю у хворих на БА з різною масою тіла у фазі ремісії у порівнянні з контрольною групою

При БА переважав запальний процес, про що свідчило збільшення рівнів прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1-β та ІЛ-6, γ-ІФН, ФНП-α і TNFR1, протизапального ІЛ-10 та зниження протизапального ІЛ-4. Особливістю пацієнтів з ОЖ у фазі ремісії, у порівнянні з групою хворих, які мали нормальну масу тіла, були вірогідно вищі рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП-α та протизапального ІЛ-10, а у фазі загострення – підвищення рівня прозапальних ІЛ-1-β, ФНП-α та зниження протизапального ІЛ-10 ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на переважання запалення у пацієнтів з ОЖ незалежно від фази перебігу БА. Про активацію запального процесу при збільшенні маси тіла також свідчив кореляційний зв'язок між ІМТ та показниками прозапальних ІЛ-6 та ФНП-α ($r = 0,31$, $r = 0,48$, відповідно, $p < 0,05$).

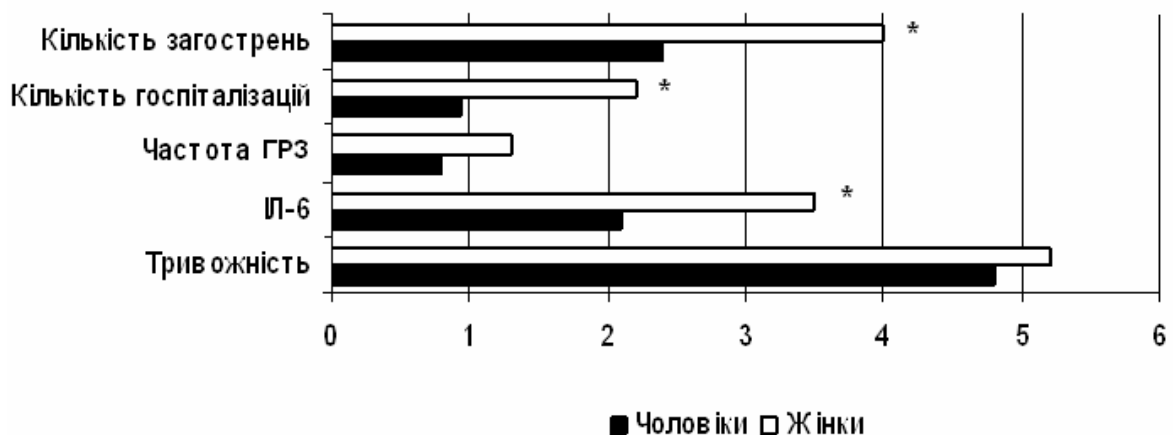
При дослідженні сироваткових імуноглобулінів у пацієнтів з БА виявлено достовірно вищі рівні IgM – ($2,05 \pm 0,07$) мг/мл, IgG – ($13,03 \pm 0,29$) мг/мл, IgA – ($1,85 \pm 0,06$) мг/мл, IgE – ($287,20 \pm 7,39$) МО/мл, титри антитіл IgG до CMV – ($248,10 \pm 7,55$) % та HSV_{1/2} – ($374,70 \pm 7,61$) %, у порівнянні з контрольною групою

(IgM – $(1,05 \pm 0,04)$ мг/мл, IgG – $(8,85 \pm 0,57)$ мг/мл, IgA – $(1,63 \pm 0,06)$ мг/мл, IgE – $(44,40 \pm 2,81)$ МО/мл, IgG до CMV – $(125,70 \pm 4,71)$ %, HSV_{1/2} – $(221,40 \pm 14,27)$ %, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать як про неспецифічні зміни гуморального імунітету при БА, так і про специфічні, що стосуються, зокрема, захисту від найпоширеніших опортуністичних інфекцій (герпес- та цитомегаловірусної).

Особливістю хворих із підвищеним ІМТ були менші показники сироваткових імуноглобулінів та противірусних антитіл у порівнянні з особами з нормальною масою тіла ($p < 0,05$), що, очевидно, вказує на недостатність антитілоутворення і виснаження В-ланки імунітету при збільшенні маси тіла. З'ясовано, що із збільшенням ступеня ОЖ підвищується рівень прозапального ІЛ-6 (у групі ОЖ-I – $(2,59 \pm 0,34)$, ОЖ-II – $(3,84 \pm 0,49)$ пг/мл, $p < 0,05$) та знижується - γ -ІФН (у групі ОЖ-I – $(1,97 \pm 0,68)$, ОЖ-II – $(0,28 \pm 0,17)$ пг/мл, $p < 0,05$), IgA (у групі ОЖ-I – $(1,94 \pm 0,17)$, ОЖ-II – $(1,51 \pm 0,13)$ мг/мл, $p < 0,05$), що свідчить про активацію запалення та порушення противірусного захисту.

Разом з тим у хворих із підвищеним ІМТ були достовірно більші величини IgE, у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою – $(303,40 \pm 14,59)$ та $(230,20 \pm 8,62)$ МО/мл, відповідно ($p < 0,005$), що свідчить про підвищену схильність до алергічних проявів. Рівень сироваткового IgA у досліджуваних групах достовірно не відрізнявся, проте був нижчим у пацієнтів, які часто хворіли на ГРЗ, у порівнянні з тими, що хворіли рідше, незалежно від маси тіла ($p < 0,05$).

Виявлено статеві особливості перебігу БА у пацієнтів з ОЖ (рис. 2).



Примітка: * – порівняно з чоловіками ($p < 0,05$).

Рисунок 2 – Статеві відмінності клініко-анамнестичних показників у хворих на БА з ожирінням

У жінок, у порівнянні з чоловіками, на тлі ожиріння спостерігалось збільшення частоти загострень – до $(4,00 \pm 0,45)$ і $(2,41 \pm 0,39)$ рази/рік, відповідно ($p < 0,01$), та госпіталізацій у стаціонар – до $(2,12 \pm 0,26)$ і $(0,94 \pm 0,23)$ рази/рік, відповідно ($p < 0,01$), збільшення рівня прозапального ІЛ-6 – до $(3,47 \pm 0,36)$ і $(2,13 \pm 0,28)$ пг/мл, відповідно ($p < 0,01$). Зазначені зміни вказували на гірший перебіг БА у жінок з ОЖ за рахунок більш вираженого запалення, чого не спостерігалось при нормальній масі тіла.

Методом багатofакторного аналізу у хворих на БА було визначено найбільш значимі фактори, пов'язані з гіршим контролем захворювання: ІМТ ($r=0,88$, $p<0,05$) та ЯЖ ($r=0,72$, $p<0,05$) виявилися більш значимими, ніж показники клінічного перебігу (рівень контролю БА – $r=0,68$; АР – $r=0,67$, $p<0,05$) та ФЗД (ОФВ₁ – $r=0,68$, $p<0,05$).

Отримані результати підтверджують зворотний кореляційний зв'язок між підвищеною масою тіла та ЯЖ і рівнем контролю за БА та вказують на необхідність врахування цих факторів при веденні вказаної категорії пацієнтів (рис. 3).

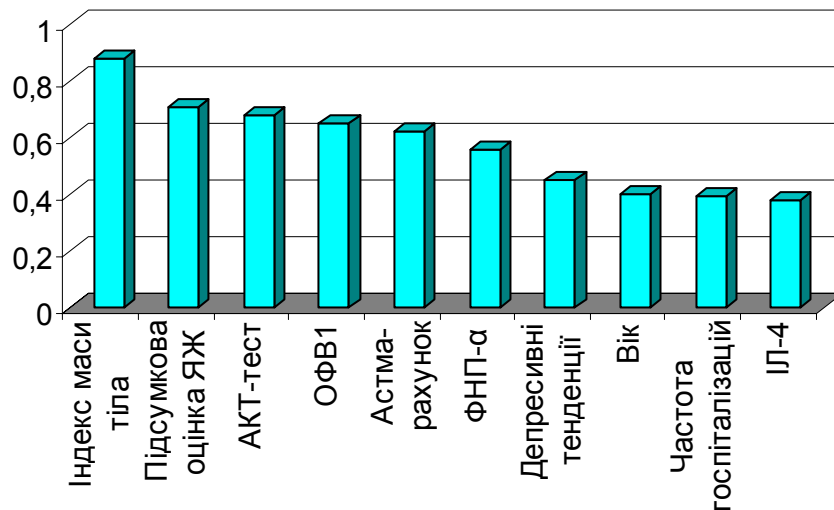


Рисунок 3 – Найбільш значимі фактори, пов'язані з гіршим контролем БА за результатами багатofакторного аналізу

Проведений курс медикаментозного протизапального та реабілітаційного лікування із застосуванням спелеотерапії позитивно вплинув на перебіг захворювання в обстежуваних групах хворих. Пацієнти завершили лікування без ускладнень і побічних ефектів. Усі хворі на БА у фазі загострення виписані зі стаціонару з покращенням. Після реабілітаційного лікування у фазі ремісії покращення спостерігалось у 126 хворих (88,1 %), значне покращення – у 10 (6,9 %), 7 осіб (4,9 %) не відмітили суттєвих змін.

У пацієнтів на БА після затихання загострення спостерігали покращення клінічного стану та зменшення показників запального процесу. Суттєвої різниці в клінічному стані та в показниках імунного захисту у хворих з різною масою тіла не виявлено. Проте у хворих з ОЖ для досягнення позитивного результату лікування необхідно було призначати більші дози парентеральних системних глюкокортикоїдів – ($73,5\pm 7,32$) мг/курс, порівняно з тими, які мали нормальну масу – ($41,78\pm 11,91$) мг/курс ($p<0,05$). Призначення системних стероїдних гормонів у більших дозах було спричинено тяжким станом пацієнтів, більшою вираженістю запального процесу і надмірною масою тіла та вказувало на недостатність об'єму протизапальної терапії, яка застосовувалася в осіб з нормальною масою тіла. При цьому середні терапевтичні дози інгаляційних препаратів (кортикостероїди та β_2 -агоністи) і тривалість перебування у стаціонарі (ліжка/дні) у досліджуваних групах

не відрізнялися. У пацієнтів з ОЖ після лікування втримувався вищий рівень тривожності – (52,38±2,41) балу, порівняно з особами з нормальною масою тіла – (44,67±2,95) балу, (p<0,05).

У всіх пацієнтів на БА, незалежно від маси тіла, після проведеного реабілітаційного лікування із застосуванням спелеотерапії виявлено позивну динаміку результатів клініко-лабораторних і функціональних досліджень, показників імунітету, психологічного стану та ЯЖ (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка клінічних показників, ЯЖ та психоемоційного стану у хворих на БА після реабілітаційного лікування

Показники		Групи хворих					Контрольна група
		з нормальною масою тіла		з ожирінням			
		СП	СП+ІМ	СП	СП+ІМ	Схуднення	
АР, бали	до лікування	5,94 ±0,60	5,33 ±1,08	8,22 ±0,95*	9,31 ±0,69*	7,71 ±0,98	—
	після лікування	3,9 ±0,51 ⁺	4,22 ±1,28	5,87 ±0,71*	7,69 ±0,83*	5,43 ±0,78	
АКТ, бали	до лікування	18,58 ±0,45	18,78 ±11,04	17,17 ±0,74	16,54 ±0,81	17,86 ±0,57	—
	після лікування	20,5 ±0,38 ⁺	20,33 ±0,93	18,43 ±0,54*	18,08 ±0,67*	20,14 ±0,64 ^{+#}	
Підсумкова оцінка ЯЖ, %	до лікування	33,76 ±2,82 ¹	42,08 ±7,36 ¹	49,53 ±4,47 ¹	49,42 ±4,31	42,79 ±4,07 ¹	5,84±1,28
	після лікування	26,58 ±2,06 ⁺¹	32,8 ±6,02 ¹	41,42 ±3,82 ^{*1}	47,73 ±4,48 ^{*1}	36,51 ±3,46 ^{*1}	
Депресія, бали	до лікування	7,66 ±0,97 ¹	10,56 ±2,34 ¹	10,57 ±1,49 ¹	11,69 ±2,25 ¹	7,64 ±1,66 ¹	4,07±0,79
	після лікування	4,92 ±0,76 ⁺	8,11 ±1,93	7,61 ±1,00 ^{*1}	9,39 ±2,02 ¹	4,31 ±1,29	

Примітки: СП – спелеотерапія; СП+ІМ – спелеотерапія у поєднанні з імуномодулятором; ⁺ – p<0,05 у порівнянні з початком лікування; * – p<0,05 у порівнянні з групою хворих на БА з нормальною масою тіла; [#] – p<0,05 у порівнянні з групою без зниження маси тіла; ¹ – p<0,05 у порівнянні з контрольною групою.

Разом з тим, у хворих з ожирінням, у порівнянні з групою з нормальною масою тіла, зберігались більший АР та гірший контроль БА (p<0,05). У пацієнтів з ОЖ після спелеотерапії виявлена тільки тенденція до покращення ЯЖ. На відміну від них, у пацієнтів з нормальною масою тіла спостерігали вірогідні зміни ЯЖ за показниками «Симптоми захворювання» та підсумковою оцінкою ЯЖ. У хворих з ОЖ зберігався гірший психоемоційний стан в результаті підвищеної схильності до депресії (p<0,05).

При ОЖ, порівняно з особами з нормальною масою тіла, залишалися вірогідно вищі рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α ($p < 0,05$) і тенденція до підвищення протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10. Після застосування спелеотерапії у пацієнтів з БА у всіх досліджуваних групах спостерігалось вірогідне зниження противірусних антитіл, проте вони продовжували перевищувати показники практично здорових осіб (табл. 2).

Таблиця 2 – Динаміка рівнів цитокінів та антитіл у хворих на БА після реабілітаційного лікування

Показники		Групи хворих					Контрольна група
		з нормальною масою тіла		з ожирінням			
		СП	СП+ІМ	СП	СП+ІМ	Схуднення	
ІЛ-6, мг/мл	до лікування	1,82 $\pm 0,19^1$	1,78 $\pm 0,33^1$	3,19 $\pm 0,48^{*1}$	3,29 $\pm 0,68^*$	2,49 $\pm 0,36^1$	0,93 \pm 0,14
	після лікування	2,42 $\pm 0,27^1$	1,59 $\pm 0,35$	3,49 $\pm 0,46^{*1}$	3,07 $\pm 0,48^{*1}$	3,30 $\pm 0,61^1$	
ФНП- α , мг/мл	до лікування	1,87 $\pm 0,75^1$	1,96 $\pm 0,68^1$	45,87 $\pm 10,02^{*1}$	67,89 [*] $\pm 12,80$	33,19 $\pm 11,66^1$	0,37 \pm 0,14
	після лікування	1,72 $\pm 0,76$	3,50 $\pm 2,28$	5,58 $\pm 1,34^{+*1}$	4,08 $\pm 1,47^{+1}$	1,54 $\pm 1,11^{##}$	
IgG CMV, %	до лікування	269,80 $\pm 14,68^1$	335,10 $\pm 47,58^1$	243,80 $\pm 23,47^1$	184,50 $\pm 13,18^*$	226,60 $\pm 27,85^1$	125,7 $\pm 4,71$
	після лікування	183,0 $\pm 9,1^{+1}$	237,1 $\pm 25,13^{+1}$	175,1 $\pm 12,17^{+1}$	143,3 $\pm 3,8^{+*1}$	183,0 $\pm 16,23^1$	
IgG HSV _{1/2} , %	до лікування	387,80 $\pm 16,74^1$	413,90 $\pm 21,96^1$	361,30 $\pm 22,85^1$	309,80 [*] $\pm 14,21$	361,40 $\pm 26,48^1$	221,4 $\pm 14,27$
	після лікування	387,8 $\pm 16,74^{+1}$	248,1 $\pm 24,97^+$	276,3 $\pm 20,13^{+1}$	270,5 $\pm 11,22^{+1}$	261, 4 $\pm 17,44^+$	

Примітки: СП – спелеотерапія; СП+ІМ – спелеотерапія у поєднанні з імуномодулятором; ⁺ – $p < 0,05$ у порівнянні з початком лікування; ^{*} – $p < 0,05$ у порівнянні з групою хворих на БА з нормальною масою тіла; [#] – $p < 0,05$ у порівнянні з групою без зниження маси тіла; ¹ – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

При застосуванні імуномодулятора на фоні спелеотерапії у хворих з ОЖ спостерігалось деяке покращення ЯЖ за шкалою «Психологічний вплив» у порівнянні з пацієнтами, що отримували лише спелеотерапію та не схудли; також спостерігалось вірогідне зниження величини ІЛ-10 та IgG CMV. Не зважаючи на застосування імуномодулятора, у хворих з ОЖ залишалися підвищеними титри противірусних антитіл, у той час, як у хворих з нормальною масою титри антитіл до герпесвірусів досягли рівня контрольної групи.

У хворих зі зниженням маси тіла на тлі спелеотерапії показники АР, сума балів за АКТ-тестом статистично не відрізнялися від таких у пацієнтів з нормальною масою тіла. Зниження маси тіла супроводжувалося зменшенням депресивних проявів, у порівнянні з особами, які не схудли ($p < 0,05$), та позитивно вплинуло на рівень цитокінів: спостерігалось достовірне зниження параметрів протизапального ІЛ-10 та прозапального ФНП- α . Титр антитіл до герпесвірусів у пацієнтів зі зниженням маси тіла істотно не відрізнявся від контрольної групи. Проте, не зважаючи на проведене лікування та додаткове зниження маси тіла, в пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням не вдалося досягти достовірного покращення якості життя, на відміну від осіб з нормальною масою.

Показники ЯЖ після проведеного реабілітаційного лікування у всіх досліджуваних групах були гіршими, ніж у контрольній групі, вказуючи на те, що навіть покращення суб'єктивних, клінічних і лабораторно-функціональних показників у хворих на БА не призводить до зростання ЯЖ до рівня здорових осіб.

Віддалені результати спостереження за пацієнтами з БА через один рік після лікування показали зниження у них частоти загострень БА, госпіталізацій з цього приводу та частоти ГРЗ у хворих, які проходили реабілітаційне лікування. У пацієнтів, які не добились зниження маси тіла впродовж року після реабілітаційного лікування, частота ГРЗ була вищою, ($1,50 \pm 0,15$) рази/рік, у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла, ($0,80 \pm 0,20$) рази/рік, ($p < 0,05$). У пацієнтів зі зниженням маси тіла під час спелеотерапії спостерігалось вірогідне зниження частоти ГРЗ, загострень БА та кількості госпіталізацій – до ($0,50 \pm 0,17$), ($1,50 \pm 0,23$) та ($0,57 \pm 0,17$) рази/рік, відповідно, у порівнянні з даними до лікування та з пацієнтами, що не схудли: ($1,00 \pm 0,21$), ($2,69 \pm 0,35$) та ($1,91 \pm 0,38$) рази/рік, відповідно, ($p < 0,05$). У хворих з ОЖ, які приймали імуномодулятор на тлі спелеотерапії, теж спостерігалось вірогідне зниження частоти ГРЗ – з ($1,08 \pm 0,21$) до ($0,54 \pm 0,14$) рази/рік ($p < 0,05$) впродовж року, проте, на відміну від осіб, що схудли, частота загострень і госпіталізацій не знизилася.

Таким чином, проведене реабілітаційне лікування із застосуванням спелеотерапії не було настільки ж ефективним при ОЖ, як при нормальній масі тіла. Для досягнення позитивного ефекту під час реабілітації в пацієнтів з ОЖ необхідно було додатково добитися зниження маси тіла або ж застосовувати імуномодулятор. Причому, зниження маси тіла виявилось більш ефективним, ніж застосування імуномодулятора, що проявлялось у зменшенні частоти загострень БА, госпіталізацій та ГРЗ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної наукової задачі, яке полягає у виявленні обтяжливого впливу ожиріння на клінічний перебіг, стан імунної системи, якість життя та психоемоційну сферу при бронхіальній астмі, що вимагає включення в реабілітаційний комплекс спелеотерапії у поєднанні з імуномодулятором, а також зниження маси тіла.

1. Ожиріння негативно впливає на клініко-функціональний перебіг бронхіальної астми середнього ступеня тяжкості: в цих пацієнтів, у порівнянні з

особами з нормальною масою тіла, більший астма-рахунок – $(8,24 \pm 0,54)$ і $(5,85 \pm 0,52)$ балу, $p < 0,02$; гірший контроль за БА – $(17,10 \pm 0,44)$ і $(18,62 \pm 0,41)$ балу, $p < 0,02$; більша частота загострень БА – $(3,59 \pm 0,39)$ і $(2,38 \pm 0,20)$ рази/рік, $p < 0,01$, госпіталізацій – $(1,77 \pm 0,23)$ і $(0,87 \pm 0,12)$ рази/рік, $p < 0,005$, та ГРЗ – $(1,18 \pm 0,10)$ і $(0,70 \pm 0,10)$ рази/рік, $p < 0,005$. Для досягнення ремісії після загострення БА хворі з ожирінням потребують вищих доз парентеральних системних глюкокортикоїдів – $(73,5 \pm 7,32)$ мг/курс, у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою – $(41,78 \pm 11,91)$ мг/курс ($p < 0,05$), при однакових середніх терапевтичних дозах інгаляційних препаратів та тривалості перебування у стаціонарі.

2. У хворих на бронхіальну астму з ожирінням прояви загальної запальної реакції домінують у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла. Вони проявляються збільшенням рівня прозапальних цитокінів: ІЛ-6 – до $(3,03 \pm 0,29)$ і $(1,81 \pm 0,17)$ пг/мл, відповідно, $p < 0,001$; ФНП- α – до $(50,29 \pm 6,64)$ і $(1,88 \pm 0,61)$ пг/мл, відповідно, $p < 0,001$; TNFR1 – до $(3,59 \pm 0,16)$ і $(2,72 \pm 0,14)$ нг/мл, відповідно, $p < 0,005$, а також компенсаторним зростанням протизапального ІЛ-10 – до $(1,19 \pm 0,46)$ і $(0,25 \pm 0,04)$ пг/мл, відповідно, $p < 0,05$.

3. У пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі ожиріння, у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла, при однаковому ступені тяжкості захворювання виявлено вірогідне зниження показників якості життя за показниками шкал «Фізична активність» – до $(52,19 \pm 2,93)$ % та $(34,11 \pm 3,28)$ %, відповідно ($p < 0,001$), «Психологічний вплив» – до $(44,25 \pm 2,95)$ % та $(31,04 \pm 2,84)$ %, відповідно ($p < 0,002$) і підсумкової оцінки якості життя до $(48,82 \pm 2,64)$ % та $(35,35 \pm 2,69)$ %, відповідно ($p < 0,001$).

4. У пацієнтів з бронхіальною астмою у поєднанні з ожирінням після проведеного реабілітаційного лікування із застосуванням спелеотерапії, незважаючи на позитивну динаміку, залишаються вірогідно вищими показники астма-рахунку – $(5,87 \pm 0,71)$ балу, гірший контроль астми – $(18,43 \pm 0,54)$ балу, більш виражений запальний процес за показниками ІЛ-6 – $(18,43 \pm 0,54)$ пг/мл, ФНП- α – $(5,58 \pm 1,34)$ пг/мл, більша схильність до депресивних станів – $(7,61 \pm 1,00)$ балу та гірші показники якості життя, порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (астма-рахунок – $(3,89 \pm 0,51)$ балу, контроль астми – $(20,50 \pm 0,38)$ балу, ІЛ-6 – $(2,42 \pm 0,27)$ пг/мл, ФНП- α – $(1,72 \pm 0,76)$ пг/мл, депресія – $(4,92 \pm 0,76)$ балу), $p < 0,05$).

5. Вплив спелеотерапії при ожирінні є ефективнішим у тих хворих, які домоглися зниження маси тіла, у порівнянні з особами, які не змогли її знизити, та з пацієнтами, які вживали імуномодулятор, і проявляється кращим контролем за перебігом БА, зменшенням частоти загострень БА та кількості ГРЗ упродовж року.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на БА слід звертати увагу на наявність надмірної маси тіла та ожиріння, оскільки за цих умов погіршується перебіг БА, частіше виникають загострення та респіраторні інфекції, збільшується необхідність госпіталізацій.

2. У пацієнтів з БА та ожирінням рекомендовано визначати показники ІЛ-6, ФНП- α та кількість ГРЗ в анамнезі, оскільки підвищення цих показників супроводжується тяжчим перебігом БА та зниженням противірусного захисту.

3. У хворих на бронхіальну астму за наявності ожиріння до стандартної базисної терапії необхідно включати додаткові засоби, зокрема реабілітаційне лікування та боротьбу з ожирінням, що сприятиме ефективнішому контролю за перебігом БА.

4. У фазі ремісії пацієнтам з БА рекомендується спелеотерапія в поєднанні зі зниженням маси тіла та (або) призначенням імуномодулятора інозину пранобексу із розрахунку 50 мг/кг маси тіла на добу, упродовж 14 днів для нормалізації клініко-функціональних показників, показників імунітету, збільшення тривалості ремісії, зменшення частоти загострень і покращення показників якості життя.

5. У лікувально-профілактичних закладах для виявлення інтегрального впливу хвороби на фізичний і психологічний стан хворих на БА потрібно проводити оцінку показників ЯЖ (респіраторний опитувальник клініки Св. Георгія, SGRQ) та (при виявленні змін за психологічними шкалами) рівня тривожності (тест Спілбергера-Ханіна) й депресії за шкалою Бека.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Галамба А. А. / Вплив клінічних проявів та психоемоційного стану на показники якості життя у хворих на бронхіальну астму / А. А. Галамба // Науковий вісник УжНУ, серія «Медицина». – 2009. – Вип. 37. – С. 76-78.

2. Галамба А. А. Застосування показників якості життя у хворих на бронхіальну астму в практиці сімейного лікаря / А. А. Галамба, М. І. Товт-Коршинська // Сімейна медицина. – 2011. – №1 (35). – С. 30-32. *(Здобувач провела огляд літератури, відбір і анкетування хворих, статистичну обробку результатів, підготувала публікацію до друку).*

3. Галамба А. А. Вплив спелеотерапії на стан імунної системи у хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла / А. А. Галамба, М. І. Товт-Коршинська, Л. І. Данко // Науковий вісник УжНУ, серія «Медицина». – 2013. – Вип. 3 (48). – С. 39-42. *(Здобувач провела огляд літератури, клінічне обстеження і лікування хворих, забір і підготовку біоматеріалу (сироватка крові) для дослідження показників цитокінового профілю, статистичну обробку результатів, оформила статтю до друку).*

4. Галамба А. А. / Вплив спелеотерапії на якість життя та функцію зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму при ожирінні / А. А. Галамба // Проблеми клінічної педіатрії. – 2013. – № 4 (22). – С. 29-33.

5. Особливості реабілітаційного лікування в профілактиці загострень у хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла / А. А. Галамба, М. І. Товт-Коршинська, М. В. Ростока-Резнікова, В. С. Сухан, Л. В. Дичка // Wiadomości Lekarskie. – 2014. – №2 (LXVII). – С. 173-175. *(Здобувач провела огляд літератури, клінічне обстеження та лікування хворих, забір і підготовку біоматеріалу (сироватка) для дослідження показників сироваткових імуноглобулінів та цитокінів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, підготовку статті до друку).*

6. Галамба А. А. Рівень противірусних антитіл та розчинного рецептора фактора некрозу пухлин Р-55 у хворих на бронхіальну астму з різним

психоемоційним станом / А. А. Галамба, М. І. Товт-Коршинська, М. Я. Співак // XII з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського 25-30 травня 2009 р., Ужгород: Тези доповідей. – Ужгород: Патент, 2009. – С. 175. *(Здобувач провела огляд літератури, обстеження хворих, забір і підготовку біоматеріалу (сироватка крові) для дослідження показників сироваткових імуноглобулінів).*

7. Галамба А. А. Реабілітаційне лікування хворих бронхіальною астмою з різною масою тіла // А. А. Галамба, М. І. Товт-Коршинська // 66-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького складу УжНУ Інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки 26 лютого 2014 р., Ужгород: Тези доповідей. – Ужгород – 2014. – С. 15. *(Здобувач провела огляд літератури, забір і підготовку біоматеріалу (сироватка крові) для дослідження показників імуноглобулінів, цитокінів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку).*

8. Галамба А. А. Застосування імуномодулятора в реабілітаційному лікуванні хворих на бронхіальну астму з різною масою тіла / А. А. Галамба, М. І. Товт-Коршинська // VII Національний конгрес «Людина та ліки – Україна – 2014» 1-3 квітня 2014 р., Київ: Тези доповідей. – Київ – 2014. – С. 7-8. *(Здобувач провела огляд літератури, клінічне обстеження та лікування хворих, забір і підготовку біоматеріалу (кров, сироватка) для дослідження показників сироваткових імуноглобулінів та цитокінів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку).*

АНОТАЦІЯ

Галамба А.А. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми та імунологічні зміни при її поєднанні з ожирінням, оптимізація реабілітаційного лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2015.

Робота присвячена вивченню особливостей перебігу та лікування бронхіальної астми в осіб з ожирінням. Виявлено, що при ОЖ спостерігався тяжчий перебіг БА за рахунок істотно вищих показників частоти загострень, госпіталізацій, ГРЗ і астма-рахунку та знижених рівнів контролю БА і якості життя порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла. Більш виражене запалення у хворих на БА з ОЖ проявлялося вищими показниками ШОЕ, СРБ та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП-α). Показано, що у реабілітаційному лікуванні осіб з БА та ОЖ є доцільним застосування спелеотерапії у поєднанні зі зниженням маси тіла або призначенням імуномодулятора.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, запалення, цитокіни, якість життя, реабілітаційне лікування, спелеотерапія, зниження маси тіла, імуномодулятор.

АННОТАЦИЯ

Галамба А.А. Особенности клинического течения бронхиальной астмы и иммунологические изменения при ее сочетании с ожирением, оптимизация реабилитационного лечения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2015.

Диссертация посвящена изучению патогенетических механизмов, особенностей течения и лечения бронхиальной астмы в лиц с ожирением. Проведено обследование 176 пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести и 30 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. В зависимости от индекса массы тела все больные были разделены на следующие группы: с нормальной массой тела – 57 пациентов, с избыточной массой тела – 60, с ожирением – 59; в зависимости от проведенного лечения: принимавших только стандартное лечение в фазе обострения – 33, которые получали спелеотерапию в фазе ремиссии – 143, в том числе только сеансы спелеотерапии – 104, в сочетании с иммуномодулятором – 39, которые добились снижения массы тела – 19.

Выявлено, что у пациентов с ожирением течение бронхиальной астмы имело свои особенности. Выраженный воспалительный процесс и ухудшение течения астмы при ожирении проявлялось увеличением частоты обострений ($p < 0,05$), госпитализаций ($p < 0,05$), острых респираторных заболеваний ($p < 0,05$), астма-счета ($p < 0,05$) и снижением контроля заболевания по астма-контроль тесту ($p < 0,05$). Воспалительная реакция в пациентов с ожирением проявлялась увеличением скорости оседания эритроцитов ($p < 0,05$), высокими уровнями показателей С-реактивного белка ($p < 0,05$) и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , $p < 0,05$).

У всех больных бронхиальной астмой наблюдалось снижение качества жизни и ухудшение психоэмоционального состояния по сравнению с контрольной группой. При этом наиболее низкое качество жизни наблюдалось у пациентов с ожирением ($p < 0,05$), по сравнению с больными с нормальной массой, при равноценных результатах по шкале «Симптомы заболевания».

У пациентов с бронхиальной астмой после проведенного реабилитационного лечения с применением спелеотерапии обнаружено позитивную динамику клинико-лабораторных, функциональных данных, показателей иммунитета, психологического состояния и качества жизни, однако у больных с ожирением, по сравнению с группой с нормальной массой тела, оставались высокие показатели астма-счета, снижение контроля астмы за астма-контроль тестом и более выраженное воспаление за счет повышения интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α ($p < 0,05$).

При дополнительном добавлении к спелеотерапии иммуномодулятора у больных с ожирением наблюдалось некоторое улучшение качества жизни по шкале «Психологическое воздействие» по сравнению с пациентами, получавшими только спелеотерапию, а также достоверное снижение уровня интерлейкина-10 и IgG CMV. Несмотря на применение иммуномодулятора, у больных с ожирением оставались

повышенными титры противовирусных антител, в то время, как у больных с нормальной массой титры антител к герпесвирусов статистически не отличались от контроля.

У больных, которые снизили массу тела на фоне спелеотерапии, показатели астма-счета, сумма баллов по астма-контроль тесту и качество жизни статистически не отличались от таковых у пациентов с нормальной массой тела. Снижение массы тела также положительно повлияло на уровень цитокинов, за счет достоверного снижения интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- α . Титры антител к герпесвирусам у пациентов, снизивших массу тела, статистически не отличались от контрольной группы.

Таким образом, при проведении реабилитационного лечения у лиц с ожирением для достижения максимального противовоспалительного эффекта использование спелеотерапии является недостаточным; целесообразно ее сочетание со снижением массы тела или применением иммуномодулятора.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, воспаление, цитокины, качество жизни, реабилитационное лечение, спелеотерапия, снижение массы тела, иммуномодулятор.

SUMMARY

Galamba A.A. Clinical features and immune changes in bronchial asthma combined with obesity, optimizing rehabilitation treatment. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.02 – internal diseases. – Lviv Danylo Halytsky National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2015.

The work is devoted to the study of clinical course and treatment features in bronchial asthma (BA) patients with obesity (OB). It was revealed that BA patients with OB compared to patients with normal weight had more severe course of BA, including increased frequency of exacerbations, hospitalizations, acute respiratory infections, worsening of asthma control and quality of life level. Higher inflammation rate in BA patients with OB was manifested by increased level of CRP and pro inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α). We showed the expediency of speleotherapy utilization in combination with weight loss or immunomodulator use in rehabilitation therapy of BA patients with OB.

Keywords: bronchial asthma, obesity, inflammation, cytokines, quality of life, rehabilitation therapy, speleotherapy, weight loss, immunomodulator.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТ	– тест по контролю над астмою (Asthma Control Test)
АР	– астма-рахунок
БА	– бронхіальна астма
ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
ІІ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
НМТ	– надлишкова маса тіла (передожиріння)
МОШ ₂₅	– максимальна об'ємна швидкість ФЖЄЛ в точці 25 %
МОШ ₅₀	– максимальна об'ємна швидкість ФЖЄЛ в точці 50 %
МОШ ₇₅	– максимальна об'ємна швидкість ФЖЄЛ в точці 75 %
ОЖ	– ожиріння
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПОШ _{вид.}	– пікова об'ємна швидкість видиху
СРБ	– С-реактивний білок
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ФНП-α	– альфа-фактор некрозу пухлин
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ЯЖ	– якість життя
CMV	– цитомегаловірус
Ig	– імуноглобулін
HSV _{1/2}	– вірус простого герпесу 1, 2 типів
SGRQ	– респіраторний опитувальник клініки Св. Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire)
TNFR1	– розчинний рецептор ФНП-α p-55 (Tumor necrosis factor receptor 1)
γ-ІФН	– гамма-інтерферон